Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Fraenkel.)

Über renale Glykosurie bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Eva Schmidt

BRESLAU 1927

»Quader« Druckerei und Verlagsanstalt GmbH., Breslau 1
Herrenstraße 19

Gedruckt
mit Genehmigung der medicinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Fraenkel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ebenso lange, wie eine nach wissenschaftlichen Grundsätzen ausgeübte Geburtshilfe besteht, ist auch das Bestreben der Geburtshelfer darauf gerichtet gewesen, Merkmale zu finden, aus denen mit Sicherheit eine Gravidität diagnostiziert werden kann, und man bemühte sich, diese Diagnose möglichst frühzeitig zu stellen.

Erst die Einführung der bimanuellen gynäkologischen Untersuchungsmethode war als wirklich bedeutender Fortschritt auf dem Gebiete der Frühdiagnostik der Schwangerschaft zu begrüßen, da sie es ermöglichte, das Wachsen des graviden Uterus durch wiederholte Untersuchungen zu verfolgen. Weiterhin wurde durch die Kenntnis einer Anzahl von wahrscheinlichen auf dem Gebiet der Sero- und Chemodiagnostik liegenden Schwangerschaftszeichen die Diagnostik gefördert. Einwandsfrei kann die Diagnose nur auf Grund der „sicheren" Zeichen gestellt werden. Solche sind: Kindliche Herztöne, Kindsbewegungen, Fühlen von Kindsteilen; diese kommen aber erst vom 5. Monat an in Betracht. Das Hegar'sche und ein Teil der übrigen Zeichen deuten schon vor dem 5. Monat auf Gravidität, lassen jedoch keine absolut sichere Diagnose zu.

In neuerer Zeit wurde dann versucht, mit Hilfe der Röntgenstrahlen den Foetus nachzuweisen, (*Warnekros*) was auch gelang, aber erst vom vierten Monat an möglich war. Es blieb also nach wie vor der Wunsch der Geburtshelfer, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Schwangerschaft noch vor dem vierten Schwangerschaftsmonat, schon zu einem Zeitpunkt mit Sicherheit diagnostizieren zu können, wo eine der bisher bekannten gynäkologischen Untersuchungsmethoden noch kein sicheres Resultat ergab — anders ausgedrückt, es galt, die Spanne Zeit, die zwischen stattgehabter Kohabitation einerseits und der absolut sicheren Erkennungsmöglichkeit einer eingetretenen Befruchtung andrerseits lag, auf ein Minimum herabzusetzen.

Erst der allerjüngsten Forschung blieb es vorbehalten, das große Gebiet der Biochemie zu erschließen und damit ganz neue Wege und Möglichkeiten zu eröffnen, dieses Ziel in greifbare Nähe zu rücken.

So gelang *Abderhalden* der Nachweis von im Blute schwangerer Frauen kreisenden Stoffen, Fermenten, mit Plazentarstoff lösenden Eigenschaften. Es hat die Methode jedoch bisher keine allgemeine Anwendung gefunden.

Ferner wurden Versuche angestellt, die eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen gravider Frauen ergeben, (*Höber*) jedoch erwies sich dieses Zeichen nach den Erfahrungen von *Geppert* und *Giesecke* als nicht spezifisch, denn es fand sich

überall da, wo überhaupt Eiweisstoffe abgebaut wurden, und nicht nur bei Graviden.

Von ganz anderen Gesichtspunkten gingen die Forschungen aus, in deren Bereich auch diese Arbeit fällt und denen gerade in allerjüngster Zeit sich erneut das Interesse zuwendet, nämlich die Verwertung des bei Graviden auftretenden renalen Diabetes zur Frühdiagnostik der Schwangerschaft. Es sei mir gestattet, zunächst einen kurzen Überblick über den Gang und die Ergebnisse der in dieses Gebiet fallenden Forschungen zu geben.

Ungefähr gegen Mitte der 50ziger Jahre des vorigen Jahrhunderts teilte *Blot* seine Beobachtung des Vorhandenseins von Glykosurie bei Graviden mit, ohne jedoch diesem Symptom eine besondere Bedeutung beizumessen und es mit der Gravidität als solcher in Beziehung zu bringen. Erst nach Ablauf einer Reihe von Jahren wandte man von neuem dieser Entdeckung Interesse zu, und begann systematische Untersuchungen darüber anzustellen. *v. Jacksch* war im Jahre 1895 der Erste, der eine experimentell erzeugte Glykosurie mit einer gleichzeitig bestehenden Gravidität in kausalen Zusammenhang brachte. *Lanz* wies an einer Versuchsreihe von 30 Fällen ebenfalls die in der Schwangerschaft bestehende Glykosurie nach. Er deutete dieses Symptom als eine Herabsetzung des Assimilationsvermögens für Traubenzucker bei Schwangeren. Auch *Hofbauer* und *Payer* beschäftigten sich mit dieser Frage und kamen zu den gleichen Resultaten. *Hofbauer* erkannte damals zuerst den diagnostischen Wert der Schwangerschaftsglykosurie. Bei 39 von 45 untersuchten schwangeren Frauen fand er die Toleranzgrenze gegen Dextrosezufuhr herabgesetzt, ferner konstatierte er bei nicht mehr intakten Extrauteringraviditäten und Aborten das Fehlen der Zuckerausscheidung.

Eine besondere Methodik hatte man bei allen diesen Untersuchungen noch nicht ausgearbeitet.

Wie *Strümpelt, Frerichs, Hoppe-Seyler,* fand *Payer* bei seinen Nachprüfungen, daß das Assimilationsvermögen für Traubenzucker ziemlich erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen, jedoch wohl immerhin an gewisse Grenzen gebunden sei und zwar wurden 200 gr Dextrose als diejenige Menge angegeben, nach deren Genuß auch von der gesunden Nichtgraviden Zucker im Harn ausgeschieden werde; dagegen trat nach Zufuhr von 150 gr Traubenzucker bei normalen Frauen noch keine Glykosurie auf. Bei 31 von 41 untersuchten Graviden war herabgesetzte Toleranz gegen Kohlehydrate nachweisbar, und *Payer* gab 130 gr Traubenzucker als Dosis an, die man der Graviden zuführen müsse, um Glykosurie zu erzielen. Im Gegensatz zu den Untersuchungsresultaten der genannten Autoren ergaben die Nachprüfungen *Ludwig*'s negative Resultate, bei Graviden in den letzten Wochen der Schwangerschaft.

Nachdem so einmal die Häufigkeit des Auftretens der Schwangerschaftsglykosurie festgestellt worden war, galt es durch weitere

Untersuchungen die Aetiologie dieses Symptoms zu erforschen, was zur Aufstellung einer ganzen Reihe von Theorien führte.

So glaubte *Hofbauer* auf Grund klinischer Beobachtungen und Funktionsprüfungen als Ursache der verminderten Toleranz gegen Kohlehydratbelastung eine durch die Gravidität hervorgerufene Leberschädigung annehmen zu müssen und prägte den Begriff der sog. Schwangerschaftsleber.

Die Untersuchungen *Guggisberg*'s und *Reichenstein*'s zeigten, daß bei Schwangeren auch ohne besondere Belastung des Kohlehydratstoffwechsels, schon relativ häufig Zucker im Harn nachweisbar wäre. *Reichenstein* fand in 11,8% der Fälle bei einer Untersuchungsreihe von 93 schwangeren Frauen Zuckerausscheidung schon bei gewöhnlicher Ernährung, also eine spontane Glykosurie. Auf Grund seiner Untersuchungsresultate kam *Reichenstein* zu dem Schluß, daß es sich in der Gravidität um eine alimentäre Glykosurie handle, die als Folgeerscheinung der Einwirkung der Ovarialfunktion während der Schwangerschaft auf andere innersekretorische, den Kohlehydratstoffwechsel regulierende Systeme anzusprechen sei.

Alle diese Autoren nahmen für das Zustandekommen der Glykosurie erhöhten Blutzuckergehalt an, ohne daß bis dahin diesbezügliche Untersuchungen angestellt worden waren.

Die ersten Blutzuckerbestimmungen bei Schwangeren wurden von *Neubauer* und *Novak* ausgeführt und beide fanden den Blutzuckergehalt von normaler Höhe. Sie hoben sogar besonders hervor, daß während einer Gravidität der Blutzuckerspiegel nicht nur nicht erhöht sei, sondern sich oft sogar auf einem auffallend niedrigen Niveau halte. Das gleiche Resultat ergaben die Arbeiten *Schirokauer*'s und *Bergsma*'s. Jedoch kamen beide bezüglich der Aetiologie der Glykosurie zu verschiedenen Ergebnissen. *Schirokauer* nahm trotz des normal-hohen Blutzuckers zwar nicht wie *Hofbauer* eine Schädigung der Leber in der Gravidität an, aber doch eine Funktionsänderung dieses Organs im Sinne einer Steigerung.

Bergsma war der Ansicht, daß eine physiologische Hyperfunktion des Nierenepithels in der Gravidität vorliege, und stützte seine Arbeit besonders auf die Ergebnisse der umfangreichen Untersuchungen *E. Frank*'s „Über klinische und renale Glykosurien". Auf die Möglichkeit des Vorkommens einer Zuckerausscheidung auch ohne irgendeine Erkrankung der für den Kohlehydratstoffwechsel verantwortlichen Organe, sondern auf Grund einer aktiven Beteiligung der Nieren, im Sinne einer vermehrten Durchlässigkeit gegen Traubenzucker, hatte *Klemperer* schon 1895 hingewiesen. Während beim echten Diabetes mellitus der Blutzuckergehalt stets erhöht ist, sogar mit der Dauer der Erkrankung eine Zuckerausscheidung erst bei immer höheren Blutzuckerwerten erfolgt, — was für eine vermehrte Dichtigkeit des Nierenepithels spricht, — kommt andrerseits auch eine erhöhte Reizbarkeit der Nierenepithelien vor gegenüber Blutzuckerwerten, die durchaus als normal anzusehen sind. Die Durchlässigkeit der Nieren ist also in diesem Falle

gesteigert, und man spricht dann von einem renalen Diabetes. Die charakteristischen Unterscheidungsmerkmale beider, des echten und des renalen Diabetes sind also bei ersterem die erhöhten, bei letzterem normale oder unter der Norm liegende Blutzuckerwerte.

Als normaler Blutzuckergehalt werden 0,08—0,11% angegeben. Steigt der Blutzuckerspiegel etwas höher an, so tritt zunächst noch keine Glykosurie auf, sondern nach *E. Frank* ist bekannt, daß „die Niere nicht jede geringste Steigerung des Blutzuckergehalts mit einer Ausscheidung des Traubenzuckers beantwortet, daß im Gegenteil eine recht breite Zone alleiniger Hyperglämie existiere, deren obere Grenze man beim Menschen durchschnittlich nicht unter 0,2% im Plasma anzusetzen braucht". Innerhalb der Grenzen dieser physiologischen Hyperglykämie scheidet ein normaler Mensch Zucker nicht aus, wohl aber die schwangere Frau. Um also die Glykosurie der Schwangeren als solche renalen Ursprungs zu identifizieren, war die Blutzuckerbestimmung als integrierender Bestandteil der Untersuchungen auf diesem Gebiete anzusehen, was besonders *Novak, Porges* und *Strisower* betont haben; ferner ist des Bestehen von Lebererkrankungen, Thyreotoxikosen auszuschließen, ebenso sind Medikamente, die eine Glykosurie hervorrufen können wie Antipyrin, Chloralhydrat, Terpentin, Coffein, auszuschalten.

Stolper will auf Grund seiner Untersuchungen im renalen Diabetes ein konstantes Merkmal der Gravidität sehen, und zwar gibt er als Ursache dafür den Funktionsausfall der Ovarien während der Schwangerschaft an, der eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker durch die Einwirkung auf Pankreas und Adrenalsystem bedinge, wie ja auch bei kastrierten Frauen eine renale Glykosurie besteht. Um nun das Symptom der Schwangerschaftsglykosurie als Frühdiagnostikum verwerten zu können, sind bisher drei Methoden ausgearbeitet, um einen renalen Diabetes experimentell hervorzurufen.

Und zwar gaben 1920 auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse *Frank* und *Nothmann* 100 gr. Traubenzucker als erforderliche Menge an, um eine innerhalb der Grenzen der physiologischen Hyperglykämie liegende Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu provozieren. Sie untersuchten 30 gravide Frauen im ersten bis dritten Schwangerschaftsmonat nach diesem Modus, erzielten in 100% der Fälle positive Resultate und hoben besonders hervor, daß die Glykosurie der Graviden ein Symptom sei, welches gerade zur Diagnose ganz junger Graviditäten geeignet sei, da sie sich schon 14 Tage bis 3 Wochen nach eingetretener Befruchtung (*L. Fraenkel*) nachweisen lasse. Die Nachteile der *Frank-Nothmann*'schen Methode sind einmal der hohe Preis der Dextrose und ferner erbrechen die Schwangeren häufig nach der Zufuhr des Traubenzuckers.

Das zweite Verfahren, um die renale Glykosurie hervorzurufen, wurde auf *E. Frank*'s Anregung von *Brinitzer* erprobt. Es beruht auf dem Gedanken, durch Adrenalin-Injektion den Sympathicus zu reizen, dadurch das Glykogen der Leber zu mobilisieren

und so die Hyperglykämie zu erreichen. Und zwar erwies sich die Injektion von 1 ccm der $1^0/_{00}$gen Suprareninlösung als erforderlich. Bei der nicht Graviden tritt nach dieser Dosis nur ganz selten Glykosurie auf. Das Verfahren wurde, da nach der Adrenalin-Injektion sich doch Beschwerden bemerkbar machten, — Schwindelgefühl, Blässe, Zittern — von Roubitscheck dahin modifiziert, daß er durch Zufuhr von 10 gr Traubenzucker zunächst das Glykogen in der Leber anreichert und dann 0,5 mgr Suprarenin injuziert, wodurch das gleiche Resultat erzielt, die unangenehmen Nebenwirkungen des Adrenalins, die übrigens bei der schwangeren Frau sich nur in auffallend geringem Grade bemerkbar machen, fast völlig ausgeschaltet werden.

Eine dritte Methode endlich stammt von *Kamnitzer* und *Joseph* und baut sich auf der durch *v. Mehring* gefundenen Tatsache auf, daß durch Injektion des Glykosids Phlorhizin sich ein renaler Diabetes hervorrufen läßt. Und zwar ist die Phlorhizinglykosurie der Typus des renalen Diabetes. Das Phlorhizin wirkt auf die Nieren in der Weise ein, daß sie durchlässiger gegen Zucker werden, denn der Blutzuckerspiegel wird durch Phlorhizinzufuhr nicht nur nicht erhöht, sondern sinkt sogar nach der Zuckerausscheidung ab. Es kam nun darauf an, die Dosierung so auszubalancieren, daß die durch das Phlorhizin gesetzte Nierenschädigung nicht groß genug ist, um beim normalen Organismus Glykosurie hervorzurufen, wohl aber bei der in dieser Hinsicht labileren Niere der schwangeren Frau. So fanden *Kamnitzer* und *Joseph* heraus, daß bei Injektionen von 2,5 mgr Phlorhizin beim Normalen nur in ganz wenigen Fällen Glykosurie ausgelöst wird, wohl aber leicht bei der Graviden. Man verwandte zunächst eine 1%ige warme Lösung und injizierte 2,5 ccm, worauf von sämtlichen untersuchten Schwangeren Zucker ausgeschieden wurde. Da jedoch auch einige sicher nicht gravide Frauen dabei noch mit Glykosurie reagierten, wurde die Dosis noch vermindert. Jetzt verwenden *Kamnitzer* und *Joseph* ein im Handel unter dem Namen Maturin erhältliches Präparat in Ampullen, das eine 1%ige Phlorhizinlösung mit 0,15 Novocainzusatz darstellt. Davon wird 1 ccm nüchtern injiziert, der Urin vorher einmal und nachher dreimal in Abständen von 30 Minuten untersucht. *Kamnitzer* und *Joseph* kamen auf Grund ihres nach dieser Methode untersuchten Materials zu dem Resultat, daß negativer Ausfall der Untersuchung sicher gegen Gravidität spreche. Zuckerausscheidung, die 30 Minuten nach der Injektion auftrete, lasse fast mit Sicherheit die Diagnose Schwangerschaft stellen, dagegen sei später auftretende Glykosurie nicht in diesem Sinne zu deuten. Bei dem von *Frank-Nothmann* und von *Roubitscheck* angegebenen Methoden ist die Blutzucker- neben der Urinuntersuchung als unerläßlich anzusehen, bei dem Verfahren nach *Kamnitzer* und *Joseph* ist die Blutzuckerbestimmung selbstverständlich nicht erforderlich.

Die *Frank-Nothmann*'sche Methode wandte *Nürnberger* bei einer größeren Untersuchungsreihe an und erhielt in 71 Fällen positive Resultate. Ferner fand er bei frischen Aborten, „wenn die Plazenta noch zum größten Teil in lebender Verbindung mit der Wand des Fruchthalters war", noch Zuckerausscheidung und bei Ausräumung allmähliches Abklingen der Glykosurie in zwei bis drei Tagen.

Seitz und *Jeß* erzielten bei ihren nach dem gleichen Verfahren untersuchten Fällen trotz exaktester Durchführung des Versuches nur in 50% der im 2.—8. Graviditätsmonat befindlichen Frauen positive Resultate und erkennen daher der renalen Schwangerschaftsglykosurie in diagnostischer und differentialdiagnostischer Beziehung nur den Wert eines wahrscheinlichen Schwangerschaftszeichens zu, auch beobachteten sie keine hervorragende Beteiligung früher Graviditätsmonate, jedoch das Fehlen der Zuckerausscheidung in den späteren Monaten (8.—10.).

Ferner haben *Lembke* und *Lindig* ebenfalls nach *Frank-Nothmann* eine Reihe von Fällen untersucht und sich dahin ausgesprochen, daß positiver Ausfall der Untersuchung mit großer Wahrscheinlichkeit für Schwangerschaft spreche.

An der Breslauer Universitäts-Frauenklinik wurden 125 Schwangere nach der Methode von *Roubitschek* untersucht. In allen Fällen wurde die Höhe des Blutzuckerspiegels nach der von *Bang* angegebenen Mikromethode bestimmt, der Urin nach *Nylander*, *Haine* und *Trommer* untersucht, als positiv nur die Fälle gerechnet, bei denen ein einwandfreier Farbumschlag sich zeigte und wenigstens zwei der Proben positiv waren. In den Fällen, wo es sich darum handelte, das Vorhandensein von Milchzucker auszuschließen, wurde die Gärungsprobe angesetzt.

Die Untersuchungen wurden in allen Fällen in der Weise vorgenommen, daß die Frauen zuerst 10 gr Traubenzucker in Wasser gelöst erhielten und ihnen darauf nach ungefähr 15—20 Minuten 0,5 ccm Adrenalin injiziert wurde. Darauf wurde sofort das erste Mal Blut entnommen und der Urin untersucht. Die zweite Blut- und Urinuntersuchung wurde 45 Minuten später, die dritte und evtl. vierte $1^1/_4$ und $1^3/_4$ Stunden nach der Injektion, wenn notwendig, noch eine Urinuntersuchung zwei und drei Stunden nach Versuchsbeginn angeschlossen.

Das Untersuchungsmaterial bestand zum größten Teil aus Hausschwangeren der Klinik und konnte daher zum Teil wiederholt untersucht werden, die übrigen Frauen waren von der poliklinischen Abteilung, so daß 150 Untersuchungen vorgenommen werden konnten. Ob es sich um Erst- oder wiederholt gravide Frauen handelte, wurde nicht berücksichtigt, sondern nur auf das Alter der gerade bestehenden Schwangerschaft Wert gelegt.

Die folgende Tabelle soll ein Bild von der Häufigkeit des Auftretens der Glykosurie je nach dem verschiedenen Alter der Gravidität geben.

Alter der Gravidität	Anzahl der unters. Fr.	Zuckerausscheidung bei	% der Gesamtzahl
1. — 33. Woche	42	41	97,6
33. — 36. Woche	32	26	81,2
36. — 39. Woche	57	28	49,1
40. Woche	18	4	22,2

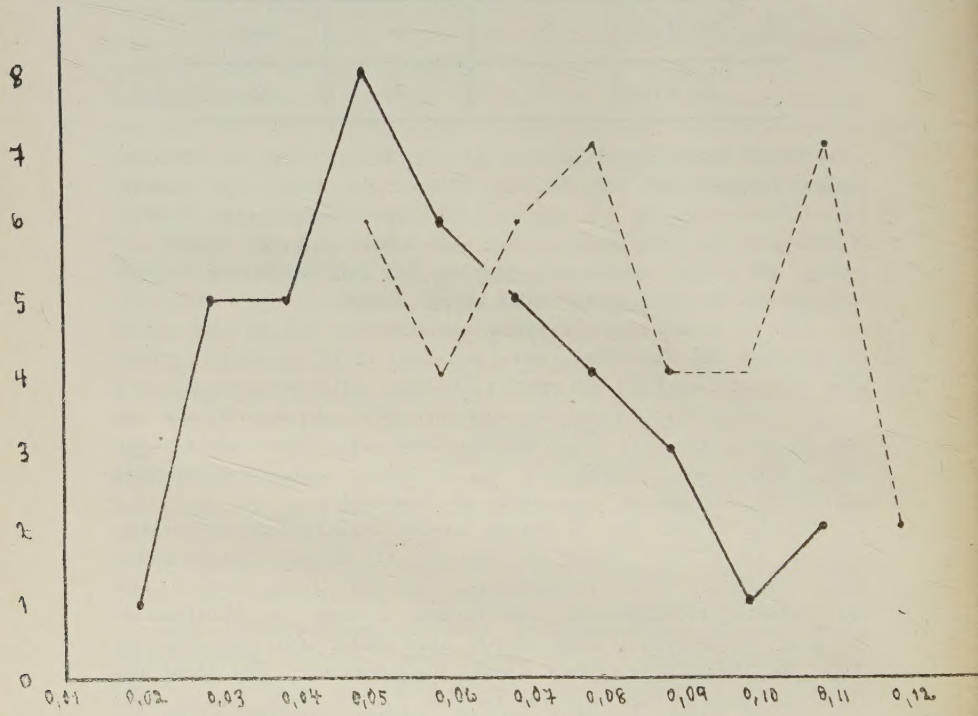
Wollte man diese Ergebnisse in der Weise in ein Koordinatensystem bringen, daß man auf der Abszisse die Anzahl der Schwangerschaftswochen, die den einzelnen Wochen entsprechenden Prozentzahlen auf der Ordinate eintrüge, so würde sich eine Kurve ergeben, die zuerst annähernd wagerecht bis zur 33. Woche verliefe und von da an einen ganz steilen Abfall zeigte.

Die Untersuchungen ergaben also einmal, daß in den ersten 33 Wochen des Bestehens einer Gravidität in 97% aller in dieser Zeit untersuchten Fälle ein renaler Diabetes verhanden war, der sich in der auftretenden Glykosurie dokumentierte. Und zwar schieden die Frauen etwa $^3/_4$—$^5/_4$ Stunden nach der Suprarenininjektion den Zucker aus. Später als $^5/_4$ Stunden nach Versuchsbeginn auftretende Glykosurie war selten zu beobachten.

Ferner ist von der 33. Woche an das Zurückgehen der Häufigkeit der Glykosurie auf 81,2% bis zur 37. Woche, und weiterhin eine Abnahme ihres Vorkommens bis auf 22% der in der 40. Schwangerschaftswoche untersuchten Frauen zu konstatieren. In ganz vereinzelten Fällen wurde auch kurze Zeit vor und am Tage des Partus selbst noch Zucker ausgeschieden. Die Höhe des Blutzuckergehaltes bei dem die meisten Frauen einen renalen Diabetes aufwiesen, betrug durchschnittlich 0,12—0,17%, also Werte, die nicht als besonders hoch anzusprechen sind, wenn man als Grenzen der physiologischen Hyperglykämie 0,12—0,20% mit *E. Frank* annimmt. Frauen, die in den letzten Wochen der Gravidität zur Untersuchung kamen, und Hausschwangere, die wiederholt untersucht werden konnten und die bei früheren Versuchen auch Zucker ausgeschieden hatten, wiesen später keine renale Glykosurie mehr auf. Es ist besonders hervorzuheben, daß dieses Verschwinden der Reaktion nicht etwa auf mangelnder Erhöhung des Blutzuckerspiegels beruht, sondern alle diese Frauen wiesen Blutzuckerwerte auf, die durchaus nicht unterhalb der Grenzen der physiologischen Hyperglykämie lagen. Eine Illustration dieser Tatsache sollen folgende Kurven geben, die in der Weise entstanden sind, daß bei 40 Frauen, die mit einer Glykosurie auf die Suprarenininjektion reagiert hatten, aus den gefundenen Blutzuckerwerten (Anfangswert und Höchst-

wert) die Steigerung errechnet und dann graphisch dargestellt wurde, wieviel Frauen um die gefundenen Werte erhöht hatten. (Schwarze Kurve).

Die gestrichelte Kurve, in der gleichen Weise gefunden wie die erste, bezieht sich dagegen auf 40 Spätgravide, meist Hausschwangere, bei denen der renale Diabetes nicht mehr vorhanden war.



Der Vergleich beider Kurven ergibt nun, daß die Spätgraviden durchweg mit einer prozentual stärkeren Steigerung des Blutzuckerwertes auf die Adrenalininjektion geantwortet haben, als die Schwangeren der ersten Monate, denn bei dem Steigerungswerte 0,05, den die größte Anzahl der 1. Gruppe erreichte, beginnt überhaupt erst die Steigerung der 2. Gruppe, und eine relativ große Anzahl von Frauen steigert den Blutzuckergehalt um 0,11%, einige sogar um 0,12%, Werte, bei denen die erste Kurve schon stark abgesunken ist, oder die überhaupt von Frühgraviden nicht erreicht sind.

Es geht also daraus hervor, daß bei den Spätgraviden die Zuckerausscheidung nicht wegen mangelnder Erhöhung des Blutzuckergehaltes fehlte, sondern trotzdem diese Frauen stärker erhöhen als die Frühgraviden, ist bei ihnen kein renaler Diabetes mehr vorhanden.

Ferner kamen bei unseren Untersuchungen zwei Fälle zur Beobachtung, die geeignet waren, die Aufmerksamkeit in ganz be-

stimmter Richtung zu lenken. Und zwar handelt es sich um zwei Frauen, die eine im 3., die andere im 5. Monat der Gravidität, bei denen die Unterbrechung der Schwangerschaft wegen Tbc Pulmonum ausgeführt werden mußte. Bei allen beiden ergab nun die diesbezügliche Untersuchung, daß 72 Stunden nach der Unterbrechung (Dilatation, Ausräumung, Curettement) der renale Diabetes noch vorhanden war. Erst am vierten Tage nach der Ausräumung war trotz ausreichender Erhöhung des Blutzuckerspiegels kein Zucker mehr im Harn nachzuweisen. In beiden Fällen war durch die Gärungsprobe der ausgeschiedene Zucker als Traubenzucker identifiziert worden.

Als Ursache des renalen Diabetes während der Schwangerschaft kommen nach den Forschungsergebnissen *H. Küstner*'s entweder Stoffe in Frage, die: 1. von dem Ei, oder 2. auch von der Plazenta abgegeben werden oder 3. eine Funktionsänderung der innersekretorischen Drüsen, insbesondere des Ovars, in der Gravidität, die eine Änderung der Nierentätigkeit im Sinne vermehrter Durchlässigkeit bedingen. Zu Gunsten des letzteren dieser drei in Betracht gezogenen ätiologischen Momente scheint wohl der Ausfall der zuletzt berichteten Beobachtung zu sprechen, denn das Fortbestehen der Glykosurie trotz Ausräumung der Gravidität und Kurettage des Uterus ließen den Foetus oder die Plazenta als ursächliches Moment für das Zustandekommen des renalen Diabetes ausschließen, dagegen lag es nahe, das Ovar, vielleicht auch das Corpus luteum als ätiologischen Faktor in Betracht zu ziehen und zwar auf Grund folgender Überlegung:

Die schwangeren Frauen haben einen renalen Diabetes, der besonders deutlich in den ersten Graviditätsmonaten ausgeprägt ist und der gegen Ende der Schwangerschaft verschwindet. Das Organ, das besonders für die junge Gravidität hohe Bedeutung hat, ist, wie wir durch *L. Fraenkel*'s Forschungen wissen, das Corpus luteum. Wird es in den frühen Monaten der Schwangerschaft zerstört, so geht auch die Schwangerschaft zu Grunde, hingegen bleibt sie bestehen, wenn das Corpus luteum erst in den späten Monaten entfernt wird. Umgekehrt zerfällt das Corpus luteum bei Unterbrechung der Gravidität. Man wird also auch annehmen können, daß zu Beginn der Gravidität der gelbe Körper eine wichtigere und intensivere Funktion haben muß, als gegen Ende. Und parallel mit dieser Blütezeit und dem Abbau des Corpus luteum geht auch das Auftreten und Verschwinden der renalen Glykosurie der Schwangeren. Sie ist am ausgeprägtesten am Anfang und nimmt gegen das Ende der Schwangerschaft immer mehr ab, um sich schließlich ganz zu verlieren. Daß es sich um ein langsames

Abnehmen der Glykosurie handelt, geht auch aus *Lindig*'s Versuchen hervor, der den Zucker im Harn quantitativ bestimmt und eine allmähliche Abnahme der ausgeschiedenen Zuckermenge gegen Ende der Gravidität gefunden hatte. Bei den beiden hier untersuchten Fällen, bei denen die Schwangerschaft künstlich unterbrochen wurde, blieb die Glykosurie noch einige Tage lang bestehen, denn das Corpus luteum war ja noch, da es sich um Frühgraviditäten handelte auf der Höhe seiner Tätigkeit und ging natürlich nicht plötzlich, sondern allmählich zugrunde, nachdem die Schwangerschaft unterbrochen war.

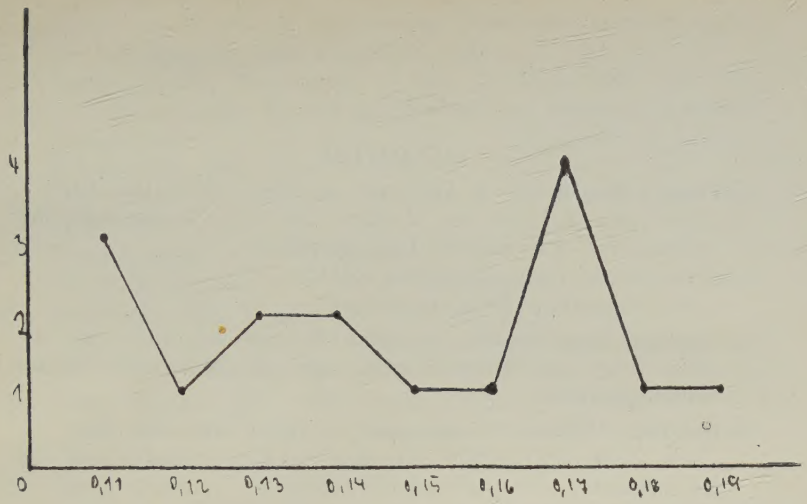
Wenn tatsächlich der renale Diabetes mit der Ovarial- bezw. Corpus luteum-Funktion in irgendeinem Zusammenhang stand, so konnte man daran denken, ob nicht auch bei den sich im weiblichen Organismus periodisch abspielenden Ovulations- und Menstruationsvorgängen, in deren Verlauf ja auch das Corpus luteum menstruationis eine Rolle spielt, eine ähnliche Beeinflussung der Nierentätigkeit sich geltend machte, wie während der Gravidität.

So kam *H. Küstner* auf den Gedanken, in einer dritten Untersuchungsreihe gynäkologisch gesunde Frauen, die sicher nicht gravid waren, nach der *Roubitschek*'schen Methode zu untersuchen, und zwar sowohl vor, wie während und nach der Menstruation.

Es sind bisher 21 derartige Fälle zur Untersuchung gekommen, von denen bei 16 eine Zuckerausscheidung nachgewiesen werden konnte. Da einerseits das Auftreten der praemenstruellen Glykosurie individuell verschieden sich bei den einzelnen Frauen über einen Zeitraum von 10—1 Tage ante menstruationem verteilt, andererseits der praemenstruelle renale Diabetes nur kurze Zeit, etwa 1 bis höchstens 3 Tage lang anhält, so müßte man eigentlich, um zu ganz sicheren Rusultaten zu kommen, die Frauen in diesem Zeitintervall täglich untersuchen, wenn man bei jeder den Tag der Zuckerausscheidung treffen wollte. Da das aber nur in ganz wenigen Fällen möglich war, so ist wohl anzunehmen, daß evtl. bei den 5 negativen Fällen der richtige Termin nicht getroffen wurde, und man auch bei diesen 5 Frauen die Glykosurie hätte nachweisen können, wenn in der kritischen Zeit eine tägliche Untersuchung durchführbar gewesen wäre.

Bei allen Untersuchten war am ersten Tage der Menses und nach der Periode keine Zuckerausscheidung mehr vorhanden. Nirgends überschritten die erreichten Blutzuckerwerte die Grenzen der physiologischen Hyperglykämie, waren zum Teil sogar am Tage der Zuckerausscheidung niedriger, als am ersten Tage der Menses. Der niedrigste bisher beobachtete Blutzuckerwert, bei dem praemenstruelle Glykosurie sich zeigte, betrug 0,11%; der höchste 0,19% kam nur einmal vor.

Die genauere Verteilung der Blutzuckerwerte auf die einzelnen Frauen ist aus folgender Kurve ersichtlich:



Obgleich bisher nur bei 16 Frauen das Vorhandensein eines praemenstruellen renalen Diabetes nachgewiesen werden konnte, so scheint das Ergebnis dieser Untersuchungen doch ebenfalls dafür zu sprechen, daß die Ovarial- bezw. Corpus luteum-Funktion auch hier für die verminderte Toleranz der Nieren gegen Kohlehydrat verantwortlich zu machen ist, oder doch mit ihr in einem ursächlichen Zusammenhange steht, denn die praemenstruelle Glykosurie fällt ebenso wie die Graviditätsglykosurie in die Zeit der Blüte des Corpus luteum.

Den endgültigen Beweis für diese Annahme können erst Tierversuche erbringen.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Während der Gravidität, besonders in den ersten Monaten, besteht ein renaler Diabetes.

2. Das Verschwinden des renalen Diabetes gegen Ende der Gravidität beruht n i c h t auf mangelnder Blutzuckererhöhung.

3. Bei Spätgraviden tritt nach Zufuhr von 10 gr Traubenzucker + Injektion von 0,5 ccm Suprarenin eine höhere Steigerung des Blutzuckers auf, als bei Frühgraviden.

4. Trotz stärkerer Steigerung des Blutzuckers scheiden Spätgravide nicht Zucker aus.

5. Der renale Schwangerschafts- und Menstruationsdiabetes scheint abhängig zu sein von der Funktion des Ovars bezw. des Corpus luteum.

Ehe ich diese Arbeit beschließe, möchte ich nicht versäumen, Herrn Dr. *Heinz Küstner,* der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und mit dem zusammen ich die Versuche anstellte, meinen besten Dank auszusprechen.

LITERATUR.

1. *Payer:* Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1899, Bd. 10. „Über den Einfluß des Zuckers auf den Stoffwechsel der Schwangeren und auf den Geburtsverlauf".
2. *Cristofoletti:* Gyn. Rundschau 1911, „Zur Pathogenese der Osteomalazie".
3. *Neubauer und Novak:* Dt. Med. Wochenschr. 1911, Nr. 49. „Zur Frage der Adrenalinaemie und des Blutzuckers in der Schwangerschaft".
4. *Bergsma:* Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1911, Bd. 72. „Der Zuckerstoffwechsel in der Schwangerschaft und im Wochenbett."
5. *Tachau:* Dt. Arch. f. Klin. Med. 1911, Bd. 104. „Beitrag zum Studium des Nierendiabetes".
6. *Schirokauer:* Berl. Klin. Wochenschr. 1912. „Zum Zuckerstoffwechsels in der Schwangerschaft".
7. *Mann:* Zeitschr. f. Klin. Med. 1912, Nr. 78. „Die Schwangerschaftsglykosurie eine Form des renalen Diabetes".
8. *E. Frank:* Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913, Nr. 72. „Über experimentelle und klinische Glykosurien renalen Ursprungs".
9. *Stolper:* Gyn. Rundschau 1913. „Über den Einfluß der weiblichen Keimdrüse auf den Zuckerstoffwechsels".
10. *Novak, Porges und Strisower:* Zeitschr. f. Klin. Med. 1913, Nr. 78. „Über eine besondere Form von Glykosurie in der Gravidität und ihre Beziehungen zum Diabetes".
11. *Schlayer:* Münchener Med. Wochenschr. 1913, Nr. 15. „Notitz zur Funktionsprüfung der Niere".
12. *Werner:* Arch. f. Gyn. 1915, Nr. 104. „Untersuchungen über die Nierenfunktion".
13. *Frank-Nothmann:* Münchener Med. Wochenschr. 1920, Nr. 50. „Über die Verwertbarkeit der renalen Schwangerschaftsglykosurie zur Frühdiagnose der Schwangerschaft".
14. *Nürnberger:* Dt. Med. Wochenschr. 1921, Nr. 38. „Über die Verwendbarkeit der renalen Schwangerschaftsglykosurie zur Frühdiagnose der Gravidität".
15. *Kamnitzer und Joseph:* Therapie der Gegenwart, 1921, 1 u. 2. „Zur biologischen Diagnostik der Schwangerschaft".
16. *Seitz-Jeß:* Münchener Med. Wochenschr. 1922, Nr. 1.

„Über die Bedeutung der renalen Schwangerschaftsglykosurie für die Diagnose der Schwangerschaft".
17. *Lembke-Lindig:* Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1922, Bd. 56. „Die Beziehungen der Schwangerschaft zur künstlich erzeugten Glykosurie".
18. *Roubitschek:* Berl. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5. „Die renale Schwangerschaftsglykosurie als Frühsymptom der Gravidität".
19. *Heinz Küstner:* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7. „Schwangerschafts- und Menstruationsglykosurie".
20. *Hellmuth:* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 23. „Über künstlich erzeugte Glykosurien und ihre Bedeutung für die Frühdiagnose der Gravidität in der Praxis".
21. *Heinz Küstner:* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 35. „Über künstlich erzeugte Glykosurien und ihre Bewertung für die Frühdiagnose der Schwangerschaft".
22. *Heinz Küstner:* Dt. Med. Wochenschr. 1922, Nr. 40. „Der diagnostische Wert der Adrenalinglykosurie für die Schwangerschaft".
23. *Heinz Küstner:* Zentralblatt f. Gyn. 1922, Nr. 30. „Die Bedeutung der weiblichen Regenerationsorgane für den renalen Diabetes".
24. *Hofbauer:* Zentralblatt f. Gyn. 1922, Nr. 9. „Die alimentäre Glykosurie als diagnostische Probe".
25. *Ivar Bang:* „Mikromethoden zur Blutuntersuchung".

LEBENSLAUF.

Am. 24. 1. 1895 wurde ich *Eva, Wilhelmine, Mala, Auguste Schmidt* als Tochter des Kaufmanns *Eugen, Karl, Ludwig Schmidt* und seiner Frau *Mary, Renate,* geb. *Kramp* zu Danzig geboren. Dortselbst besuchte ich zuerst das Lyzeum und darauf die Realgymnasiale Studienanstalt der Städtischen Viktorialschule bis zur Unterprima incl. Dann hielt ich mich bis August 1914 im Hause meiner Eltern auf. Bei Kriegausbruch meldete ich mich zum Hilfsdienst und arbeitete bis Oktober 1916 auf der Chirurgischen Station des Festungslazaretts Danzig. Oktober 1916 bis Februar 1917 bereitete ich mich auf das Abiturentenexamen vor und bestand am 8. 3. 1917 die Reifeprüfung am Realgymnasium zu Elbing. Ich studierte vom Sommersemester 1917 bis Wintersemester 1922 an den Universitäten Heidelberg, Kiel, Königsberg und Breslau Medizin. Während des Studiums, teils während der Semester, teils in den Ferien, war ich bis März 1919 weiterhin im Vaterländischen Hilfsdienst an verschiedenen Lazaretten tätig. April 1919 bis Oktober desselben Jahres mußte ich wegen eines Lungenspitzenkatarrhs mein Studium unterbrechen. März 1920 bestand ich an der Universität Breslau das Physikum und Dezember 1922 ebendort das medizinische Staatsexamen.

Während meines Studiums hörte ich Vorlesungen bei folgenden Herren Professoren und Dozenten:

Bittorf, Braus †, Coenen, Curtius, Doflein †, Eltze, Forschbach †, Groenow, Hannes, Heimann, Henke, Höber, Hinsberg, Hürthele, Jadassohn, Kallius, Klebs, Kossel, Küstner, Küttner, Lenhard, Lummer †, Melchior, Meißner, Minkowkski, Pfeiffer, Pohl, Puppe †, Rosenthal, Sobotta, Graf Spee, Stolte, Weiß, Wollenberg, Uthoff †.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern danke ich herzlichst für die mir in reichem Maße gewährte Unterweisung und Anregung.